

(19) НАРОДНА
РЕПУБЛИКА
БЪЛГАРИЯ



Институт за
изобретения и
рационализации

ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
ПО АВТОРСКО СВИДЕТЕЛСТВО

(11) 17385

(61) Доп. към №

(62) Разд. от №

(51) C 07 d 51/64
51/70

(21) Рег. № 18962

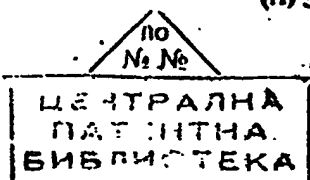
(22) Заявено на 09.11.71

(46) Публикувано в бюлетин № на 10.11.73

(45) Отпечатано на 29.03.78

(71) Заявител:

(72) Авторы:



Светлана Стоянова Зиколова
Кирил Асенов Нинов
Петър Николов Манолов
София

(54) ПРОИЗВОДИ НА БЕНЗИХИДРИЛПИПЕРАЗИНА И МЕТОД
ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ

Изобретението се отнася до производни на бензихидрилпипера-
зина с обща формула I



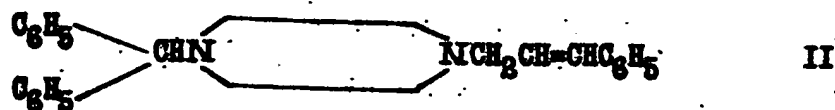
в която R може да бъде алкилов радикал с 2 до 8 въглеродни атома,
алкоенилов радикал с 3 или 4 въглеродни атома, фенилалкилов или дифе-
нилалкилов радикал с 2 или 3 въглеродни атома в алкиловата верига,
феноксестеров, нафтилметилнов, нафтилетиленов, бензонил, p-хлор-
бензонил, триметоксибензонил, фенилацетилов, дифенилацетилов, ди-
фенилпропионилов, нафтилацетилов, циклохексонилов, циклопентилнов,
диетиламиноетилов, диметиламиноетилов, пиперидиноетилов или
морфолиноетилов остатък, включително и техните фармакологично пово-

17385

BEST AVAILABLE COPY

сими соли с неорганични или органични киселини, както и до метод за получаването им.

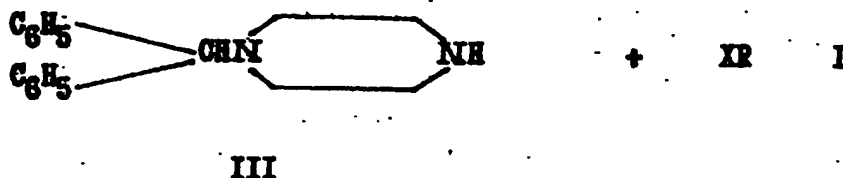
Новополучените съединения могат да се разглеждат като ам-
лози на палоними се вече в практиката белгийски препарат Пинарзини.



от чиято структура е запазена бензидрилинперазиневата част.

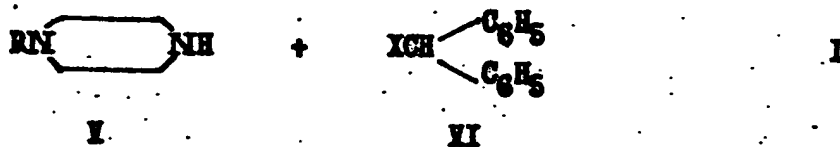
Съединенията с обща формула I се получават по два начина:

1. Като се налива от бензидрилинперазин (III) и съответно-
то халогенпроизводно (IV).



X = Cl, Br.

2. При кондензация на съответно монозаместен пиперазин (V)
с бензидрилахалогенид (VI)



X = Cl или Br.

Находните монесубституирани пиперазини (III и V) се алики-
рат или аликират в среда от полимер или мономерен разтворител (бен-
зол, толуол, ксилол, метанол, етанол, етиленови от инертен разтвори-
тел и вода) при обикновена температура или при загряване в продълже-

ние на половин до неот часа, до базите на съединения I.

Като кондензационно средство се използва най-често от изходния амин или друго вещество с базични свойства, като например NaHCO_3 , Na_2CO_3 , пиридин, триетиламин и др.

Получените бази I по обикновените методи, чрез разтваряне в подходящ разтворител и утаяване с подходящ разтвор от съответната киселина или продухване с халогеноводород дават желаните от нас соли.

Две от съединенията: N^1 -беназидрих- N^4 -алилпиперазин (съединение № 7 от приложената таблица, с условен номер $A_5 - 2$) и N^1 -беназидрих- N^4 -нафтилацетилпиперазин (съединение № 22 от таблицата, с условен номер $A_5 - 18$) са подложени на фармакологично проучване, обхващащо тестове за влияние върху сърдечно-съдовата система, вегетативната нервна система, гладката мускулатура и остра токсичност. Данните от проучванията показват, че съединенията са физиологично активни. Особено подчертан е вазодилатиращият ефект върху венечните съдове и увеличението на коронарни дебит в опити "in vitro" на съединението $A_5 - 2$. Последното увеличава коронарни дебит на препарат от изолирано топлокръвно сърце средно със 160 % при контрола с промиланин - 108 % и цинарзин - 104 % (сравненията са направени с оптимално действащите концентрации на последните два препарата). Следователно $A_5 - 2$ е сравнено с промиланин и цинарзин предизвиква с около 50 % по-голямо увеличение на дебита.

И двете съединения упражняват известен спазмолитичен ефект, който при $A_5 - 2$ е приблизително еднакъв с този на папаверина.

По отношение на вегетативната нервна система веществата имат слабо изразена активност. Върху уретанизирани котки съедине-

низи оказват краткотрайно хипотензивно действие.

Токсичността на веществата, изразена в LD 50, е средно около 100 мг/кг за мишки при интранаритонално приложение, определена по Кбйбер. Резорбцията им е добра. A_2 - 2 има индекс на резорбция около 2 и добра терапевтична ширина.

От този макар и предварителни фармакологични проучвания става ясно, че това са биологически активни вещества, които могат да бъдат обект на по-нататъшни проучвания с оглед създаването на нови ценни лекарствени средства.

Съединенията с обща формула I са нови, неописани в литературата вещества. Значенията на R и точките на топене са дадени в таблица.

Следващият пример пояснява по-подробно изобретението.

Пример: Получаване на N^1 -етил- N^4 -бензихидрил-пинеразин.

Към разтвор на 5,04 г (0,02 м) N -монобензихидрилпинеразин в 50 мл сух бензол, в присъствие на 2 г (0,024 м) $NaHCO_3$, при бурно и нагряване на водна баня се изкапва за 80 минути разтвор на 3,1 (0,02 м) етилхлорид в 50 мл сух бензол. Нагрява се и се бърка още 4 часа. След охлаждане се филтрува и суши над Na_2SO_4 . От бензолния разтвор се утаява чрез продухване със сух хлороводород или с лентен разтвор на пикринова киселина съответно хидрохлорид и нифрат.

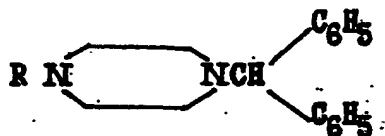
Хидрохлорид - т.т. $351-5^\circ$ (p). Изчислен състав в %: C 64,55; H 7,87; N 7,93; Cl 20,12; намерено C 64,70; H 7,86; N 7,77; Cl 20,11.

Нифрат - т.т. $232-3^\circ$ (p). Изчислен състав в %: C 56,12; H 4,07; N 15,12; намерено C 56,00; H 3,88; N 15,45.

Пример 2. Получаване на $N^1 - (\beta\text{-фенил})\text{-етил-}N^4\text{-бензхидрил пиперазин}$.

Към разтвор на 4 г (0,021 м) моно- N -(β -фенил)-етил-пиперазин и 80 мл сух бензол, в присъствие на 4 г (0,036 м) натриев карбонат при бъркане и нагреване на водна баня, за около 30 минути се налива разтвор на 4 г (0,021 м) бензхидрилхлорид в 20 мл сух бензол. Нагрева се и се бърка още 5 часа. След охлаждане и филтриране се буни над натриев сулфат и се отделят бензолът. Част от остатъка се разтваря в алкохол и о наситен разтвор на охладена кп селина в етер се утаява сол на получената база. След прекристализация се получава охладит с т.т. $184 - 186^\circ$. Изчислено съдържание: C 64,93%, H 5,97%, N 5,22%. Намерено при анализ: C 64,56%, H 6,30%, N 4,99%.

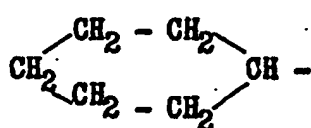
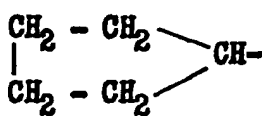


При този метод могат да се получат и всички останали съединения, описани в таблицата.



ТАБЛИЦА

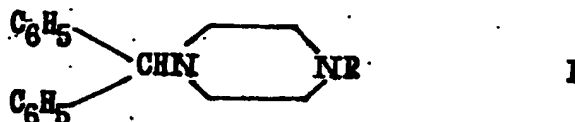
№ по ред	R	сол или база	Т.Т.
1	2	3	4
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2 -$	хидрохлорид пикрат	$251-3^\circ$ (p) $232-3^\circ$ (p)

1	2	3	4
2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	хидрохлорид оксалат тартарат	237-40° 128-80° (p) 300-208° (p)
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат тартарат	105-8° (p) 218-21° (p) 198-200° (p)
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат тартарат	124-6° (p) 225-7° (p) 205-7° (p)
5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	140-2° (p) 202-4° (p)
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	180-3° (p) 205-8° (p)
7	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	хидрохлорид	226-8°
8	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	179-181° (p) 210-12° (p)
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	184-6° (p)
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	198-9° (p) 218-5°
11	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2-$	оксалат	195-7° (p)
12	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	230-38° (p) 288-90° (p)
13	$\Delta-\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2-$	оксалат	200-201° (p)
14	$\Delta-\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	192-4° (p)
15	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	158-60° (p)
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	оксалат тартарат	140-42° 145-7°

1	2	3	4
17	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO-}$	хидрохлорид цитрат	237-40° 150-53° (p)
18	3,4,5- $-(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CO-}$	база	149-150°
19	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO-}$	база	141-3°
20	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCO-}$	пикират	188-190°(p)
21	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CO-}$	база хидрохлорид	113-5° 128-90°
22	$\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO-}$	база хидрохлорид	166-70° 257-90°
23		оксалат тартарат цитрат	198-5° (p) 160-20° 194-6° (p)
24		оксалат тартарат цитрат	186-8° (p) 180-82° (p) 100-102° (p)
25	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	оксалат	167-169°(p)
26	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	оксалат тартарат	154-6° (p) 174-6° (p)
27		оксалат тартарат	192-5° (p) 158-61° (p)
28		оксалат тартарат	160-20° (p) 160-3° (p)

Авторишки претенции

1. Производни на бензихидринипиперазина со обща формула I



в която R е алкилов радикал со 2 до 3 въглеродни атома, алкенилов радикал со три или четири въглеродни атома, фенилалкилов, или дифенилалкилов радикал со 2 или 3 въглеродни атома в алкиловата верига феноксоетилов, нафтилметилеов, нафтилетилов, бензоилеов, p-хлорбензоилеов, триметоксибензоилеов, фенилацетилеов, дифенилацетилеов, динитропропионилеов, нафтилацетилеов, циклохексонеов, циклопентилеов, диетиламиноетилеов, диметиламиноетилеов, пиперидиноетилеов или морфолиноетилеов остатък, вклучително и техните физиологично поносими соли с неорганични или органични киселини.

2. N¹-бензихидрин-N⁴-алкил-пиперазин.

3. Метод за получаване на бензихидринипиперазински производни со обща формула I, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че бензихидринипиперазин реагира със съответното халогенопроизводно съгласно схемата



4. Метод за получаване на бензихидринипиперазински производни, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че съответният N-монозаместен пиперазин реагира със съответното халогенопроизводно съгласно схемата



в която X е хлор или бром, а R има дадените в претенция 1 значения, в присъствие на разтворител и алкално кондензационно оредство, при обикновена температура или при нагряване, до съединения I, след което последните по желание се превръщат в соли на неорганични или органични киселини.

Издание на Института за изобретения и рационализации
София, бул. "Настър" № 52

Пор. № 5589

Офсетова печатна база на ИИР

ТИРАЖ 200

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.